

A QOL-Based Clinical Assessment Scale for Bowel Functions in Patients With Anorectal Malformation (ARM)—First Report—

Shigeru Ueno^{*,**}, Yasuhide Morikawa^{*}, Jun Iwai^{*}, Naoki Okuyama^{*},
Tsugumichi Koshinaga^{*}, Norio Suzuki^{*}, Hideo Takamatsu^{*}, Tomoaki Taguchi^{*},
Yasushi Fuchimoto^{*}, Hiroshi Matsufuji^{*}, and Makoto Yagi^{*}

^{*} *Japanese Study Group of Anorectal Anomalies (JSGA), JASGAP Committee*

^{**} *Correspondence: Department of Pediatric Surgery, Tokai University School of Medicine*

Purpose: In treating patients with ARM, it is indispensable to evaluate their postoperative quality of lives (QOLs) affected by their bowel functions. This study was carried out by the committee members to probe the degree of QOL impact of each status by questioning both patients and surgeons and to propose a new clinical scale for assessing the postoperative status in the long-term follow-up study project (JASGAP).

Methods: Ninety-seven ARM patients (cloaca 8, high 34, intermediate 18, low 37) and 38 pediatric surgeons were asked about the degree of impact on QOL of bowel functions which were categorized as incontinence, soiling, awareness of defecation, and constipation, as well as supportive treatments. A facial rating scale was used

Key words: imperforate anus, child, quality of life, postoperative care, outcome assessment

^{**} 143 Shimo-Kasuya, Isehara-shi, Kanagawa, 259-1193 JAPAN

to quantitate the degree in the questionnaire. Collected data were analyzed and a QOL-based clinical scale was prepared by score-weighting the data. A pilot assessment with the scale was done through another questionnaire to the same respondents.

Results: (1) An overview of the impact on QOL of each condition of bowel status was obtained through the questionnaires. (2) There are some differences between assessments by patients and those by surgeons. (3) Scores by patients were adopted in the proposed scale and mean scores of each field were highest in patients with low type and intermediate, high and cloaca type anomaly were in descending order in rank. However, the soiling score did not correlate to the ARM subtype.

Conclusion: A QOL-based clinical assessment scale for bowel functions in patients with ARM can be proposed based on the questionnaires.

今月のテーマ●これからの脳死移植

脳死小腸移植の現状と問題点

仁 尾 正 記 和 田 基 佐々木 英 之
 風 間 理 郎 西 功太郎 福 澤 太 一
 田 中 拡 工 藤 博 典 山 木 聡 史¹⁾

要旨：小腸移植は腸管不全に対する究極的な根治的治療法であるが、かつてその成績は不良であった。近年、免疫抑制療法の発達により、格段の成績向上がみられており、欧米では脳死ドナーからの小腸移植が重症腸管不全に対する標準的治療となりつつある。わが国の小腸移植は、いまだごく限られた施設で少数例が行われているのが現状であるが、その成績は欧米のそれに匹敵する。2010年の改正臓器移植法の実施にともない、脳死小腸移植症例に増加の兆しがみられている一方で、本邦における脳死小腸移植の普及には、移植適応の適切な評価、肝小腸移植へ向けてのシステム整備、社会保険制度の適用など、解決しなければならない問題も数多く残されている。

索引用語：小腸移植、脳死

はじめに

腸管の主な役割である消化吸收機能が何らかの理由で著しく損なわれ、恒常性を維持できなくなった状態を腸管不全と呼ぶ。腸管不全には、大きく分けて、疾病や外傷などのため手術的に大量の腸管が切除され、結果的に腸が極端に短くなった場合(短腸症候群)と、長さは保たれているが、腸管自体の疾患によりその機能を果たせない場合(腸管機能不全)の2つがある。いずれの場合においても生命維持のためには静脈栄養の継続が必須となるが、何らかの理由でこれが継続できない場合、小腸移植が唯一の救命手段となる。小腸は、元来外界と接する臓器であり、外來の種々の刺激から身を守るため免疫機構が高度に発達しており、このしくみは移植の面では不利に働き、その手術成績がきわめて不良で、移植のきわめて困難

な臓器であった。しかし、近年の免疫抑制療法の発達により、格段の成績向上が果たされ、今や、欧米では静脈栄養から離脱困難な腸管不全に対する標準的治療としての地位を確保しつつある。わが国ではいまだ実施症例が少なく、全国のごく限られた施設でのみ行われているのが現状であるが、その成績は欧米のそれと遜色なく¹⁾、今後の普及が見込まれる。本稿ではとくに脳死小腸移植の現状と問題点について概説する。

1 小腸移植の世界の状況

小腸移植国際レジストリー制度(Intestine Transplant Registry)は、世界中で施行されたほぼすべての小腸移植症例を登録し、そのフォローアップデータを解析する制度で、隔年で開催されるInternational Small Bowel Transplant Symposium (ISBTS)でその登録結果が報告さ

1) 東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児外科学分野
 Current status and problems in cadaveric-donor small intestinal transplantation
 Masaki NIO, Motoshi WADA, Hideyuki SASAKI, Takuro KAZAMA, Kotaro NISHI, Taichi FUKUZAWA,
 Hiromu TANAKA, Hironori KUDO and Satoshi YAMAKI¹⁾

1) Department of Pediatric Surgery, Tohoku University, Graduate School of Medicine
 Corresponding author : 仁尾 正記 (mnio@ped-surg.med.tohoku.ac.jp)

れている。現在得られる世界の小腸移植の最新のデータが、2009年にイタリアのボローニャで開催された第11回ISBTSで報告されたもので、ここに小腸移植の現状が示されている。この中から主なものを取りあげ、以下に示す²⁾。

登録が開始された1985年4月から2009年5月までの25年間に世界73施設で、計2038例に対し2188回の小腸移植が施行されている。これらのうち小児は、53施設で、1121例に対し1236回の移植が行われている。いずれもその大多数が脳死ドナーからの移植である。北米からの登録例が最も多く、欧州がこれに次ぐ。アジアや南米からも少数例ながら登録が行われている。

登録例全体の採用術式で最も多いのが小腸単独移植(926回)で、以下、肝・小腸移植(725回)、小腸を含む多臓器移植(537回)の順となっている。2038例中1238例が生存しており、703例が静脈栄養から完全に離脱している。

これに対して、小児では、採用術式で最も多いのが肝・小腸移植(580回)で、以下、小腸単独移植(407回)、小腸を含む多臓器移植(249回)の順となっており、肝・小腸移植の割合が多いのが小児の特徴である。542例の小児例が生存しており、うち464例が静脈栄養から離脱している。

移植症例の年次推移をみると、1990年代になって増加傾向を認める。登録症例数はその後順調に増加し、1996年に年間50例を越え、2001年には年間100例を、2005年には200例を越える小腸移植が登録されている。移植術式の推移は、1990年代には肝・小腸移植が最も多かったが2000年代になって減少傾向となり、代わって小腸単独移植と多臓器移植が増加する傾向をみせている。

移植センターの施設ごとの経験症例数の検討では、いまだ症例数の少ないところが多く、100例以上を経験しているのは世界で3施設、100例に近い経験をしているのが5施設と、小腸移植は比較的限られた施設で集中して行われているというのが世界の現状である。

小児例と成人例で腸管不全の原因疾患の頻度に差を認める。小児では短腸症候群が68%を占め、その内訳は、頻度順に、腹壁破裂、壊死性腸炎、

腸軸捻転症、腸閉鎖症となっており、先天異常や周生期の異常に関連した病態が多くを占めている。悪性腫瘍は小児では1%程度であるのに対して、成人ではその割合が11%を占め、その分だけ短腸症候群の割合が小児より少なくなっている(58%)。成人では、短腸症候群の原因疾患についても、腸管虚血、クローン病、外傷など後天性疾患が中心である。

また小児の特徴として、静脈栄養の合併症としての肝機能障害(intestinal failure-associated liver disease; IFALD)の頻度が高く、結果的に肝・小腸ないし肝を含む多臓器移植が必要となる例が多いことに関連している。すなわち、成人では約半数で小腸単独移植が行われているのに対し、小児では2/3の例で肝を含む移植(肝・小腸移植、多臓器移植)が採用されているのはこのような事情による。

ドナーに関しては脳死ドナーからの移植が世界の趨勢である。生体ドナーは、1990年代の後半から登録はあるものの、多い年で6%程度、その後しばらくは3~4%で推移していた。しかし、2007年以降生体移植例はさらに減少し、2009年の登録例は0となっている。

2004年から2009年の成績を用いて、移植成績に影響を与える因子についての検討結果が示されている。

ドナーの違いについては、3年生存率で、脳死が約60%、生体が50%と、10%ほどの差を持って脳死の成績が良さそうであるが有意差はなく、さらに長期的な検討が必要である。

経験症例数が多い移植施設の成績が良好で、また移植時にレシピエントが入院治療を必要としているか否かで成績に差を認めた。移植時に在宅静脈栄養が行われている例と入院中の例の移植後3年生存率はそれぞれ、前者が70%、後者が60%と、約10%の差がみられた。

グラフト肝が含まれる場合と含まれない場合の成績の比較では、肝が含まれる場合の方が長期成績が良い傾向が得られている。これは肝が同時に移植されることにより免疫学的に有利に作用し、小腸グラフトに対する拒絶の頻度・程度が抑制さ

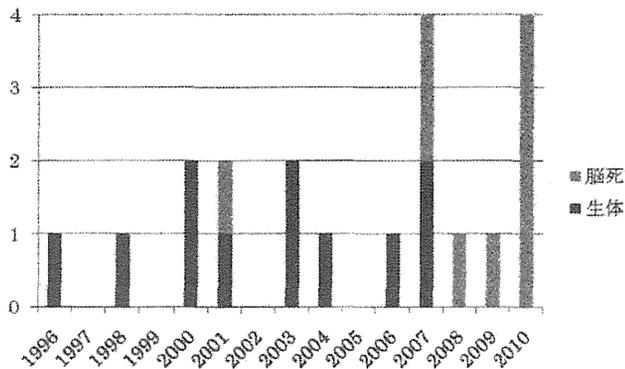


Figure 1. わが国における小腸移植の実施状況 (2010年12月末).

れることによると考えられている。

移植後の死亡原因の検討では、全体で最も多いのが敗血症 (46%) で、2005年以降の最新のデータではその頻度は54%とさらに上昇している。

免疫抑制療法の向上などにより、最近の小腸移植の成績は格段の改善を示しており、移植後1年生存率は80%以上と、他の臓器移植の成績と肩を並べるまでになっている。短期成績に比べ長期成績の改善傾向に乏しいことが小腸移植の大きな課題であるが、それでも1985年から1989年に20%以下であった5年生存率が、最近では60%近くにまで上昇している。1年生存した患者の長期的な転帰を示す conditional actual survival を比較すると、1985年から1989年にやはり20%以下であった10年生存率が、最近では50%以上になっている。

II 本邦における脳死小腸移植の現状

本邦では2010年までに18例に対し計20回の小腸移植が行われており、これらのうち脳死ドナーからの移植例は9回である (Figure 1)。脳死移植は2001年に第1例が行われて以来しばらく行われなかったが、2007年に2例、その後2010年末までに6例が行われている。一方生体ドナーからの小腸移植はこの間に11回行われている。肝移植や腎移植などでは圧倒的に生体移植が多いというわが国の状況を考えると、小腸移植は脳死移植の割合が高いともいえ、とくに2008年以降の小腸移植はすべて脳死ドナーからの移植である。これは小腸移植の脳死待機患者の数が少ない

ことにもよるが、ここには、後述するように、単に適応患者が少ないということではすまされない問題が含まれている。

生体小腸移植では、ドナーに小腸機能障害をおこさないよう、グラフトとして採取する腸管の長さをドナー全小腸の約40%以下とするのが原則である。レシピエントが小児の場合には、これでグラフトの長さが不足することはなく、実際1年以上の生存が得られた症例においては、全例で静脈栄養からの離脱に成功している。一方成人レシピエントの場合は条件によってはグラフトの長さが不足することがあり得る³⁴⁾ため、このような状況では脳死移植が有利となる。

脳死移植例9例のレシピエントの移植時年齢は、5例が19歳以上の成人症例、残る4例は7歳から18歳の若年症例で、6歳以下の小児症例に対する脳死小腸移植は日本国内ではいまだ行われていない (Table 1)。

原疾患の内訳は、生体小腸移植後の再移植が2例、短腸症候群が3例、ヒルシュスプルング病類縁疾患、慢性特発性偽性腸閉塞症などの腸管運動機能障害が4例であった (Table 2)。

2003年9月以降に12例に対して計14回の小腸移植 (生体6回、脳死8回) が行われたが、これら12例はすべて生存中であり、この成績は欧米のそれと比肩し得るものである¹⁾。ただしこれらの中には10歳未満の小児に対する小腸移植は含まれていない。

III intestinal rehabilitation program

腸管不全に対する小腸移植を含む内科的・外科的治療を組み合わせた包括的な取り組みを intestinal rehabilitation program (IRP) と呼ぶ。腸管不全の患者にとって中心静脈栄養法は生命維持のために必須であり、これを家庭で行うことで外来通院による管理も可能となっている。しかし中心静脈栄養法には多くの合併症のリスクをともない、また高額な医療費も問題となる。さらに静脈栄養自体は患者の腸管不全そのものの治療には結びつかないため、腸管機能を改善するための方策が必要となる。この方策がIRPで、腸管機能を高めることによって静脈栄養への依存度を下げる

Table 1. レシピエントの移植時年齢分布

	6歳以下	7～18歳	19歳以上	計
生体移植	5*	4	2	11
脳死移植	0	4**	5	9

*：生体肝小腸同時移植例1例を含む。

**：生体肝移植後の異時性小腸移植例2例を含む。

Table 2. レシピエントの原疾患

	短腸症候群	腸管運動機能障害	その他	計
生体移植	6*	4	1	11
脳死移植	3**	4	2***	9

*：生体肝小腸同時移植例1例を含む。

**：生体肝移植後の異時性小腸移植例2例を含む。

***：生体小腸移植後の脳死移植例。

ことが可能となる。経腸栄養法・栄養剤の工夫、プロバイオティクス（いわゆる善玉菌）、アミノ酸・ある種のホルモン製剤などを含む各種薬剤の使用、手術により腸管を延長する、腸管内容の通過時間の延長を図るなど、種々の方法を包括的に取り入れて、静脈栄養の合併症や臓器障害を防ぎつつ、腸管の適応を促すことが試みられている。このプログラムの中で、他の方法で改善が得られない見込みがない場合、あるいは合併症による生命の危機が迫っていると判断された場合に用いられる最終手段が小腸移植である。重要臓器の障害を極力防止し、静脈栄養と経腸栄養のバランスをとり、移植を含む外科的治療および内科的治療を駆使して患者の病態の改善を図るというのが、IRPの基本であり⁵⁾、生命予後のみならずQOLをも配慮した小腸移植適応を考慮すべき時代に入っている⁶⁾⁷⁾。

IV 本邦における脳死小腸移植の問題点と対策

IFALDの小児例に対する移植治療がわが国のひとつの課題となっている。本邦で、小腸移植後死亡した4例はいずれも2003年以前の症例で、10歳以下の小児症例である。この4例のうち2例は、IFALDの2歳以下症例で、小腸移植前後に肝病態が進行し、感染症などの移植後の合併症が

原因で死亡している⁸⁾。

欧米では、IFALDに対して脳死ドナーからの肝・小腸移植（または多臓器移植）が行われるが、わが国の現行のシステムではこれがほとんど不可能である。すなわち、肝と腸管の両方が必要な患者に対して脳死ドナーから臓器の提供を受けようとするとは肝・小腸の2つの待機リストの両方で第1位にリストアップされていることが条件となり、これは現在の肝移植待機状況を考慮するときわめて高いハードルといえる。さらに、通常肝・小腸移植が行われる場合、両方の臓器がひとつながりの状態、いわゆる composite graft の状態で移植されるのが一般的であるが、この間には膵臓が存在し、わが国の現行のルールでは、膵臓はこれを必要とする別のレシピエントに提供されなければならない。仮に同一ドナーから肝と小腸が提供され得たとしても、これらを別々に移植するとなると、複雑な手技を要し、阻血時間が延長するなど、成績に大きな影響が及ぼされる可能性がある。

このような背景で、これまでは肝・小腸移植を必要とする患者は渡航移植を選択することがより現実的なオプションとなっていた。ところが、2008年に国際移植学会から渡航移植自粛を促すイスタンブール宣言が出され、その翌年 WHO 理事会で

渡航移植の原則禁止が採択された。このような動きがわが国の脳死移植法改正の推進力になった側面はあるものの、移植に携わる医療者は、渡航移植の選択が厳しくなった患者への対応を迫られることになった。

すなわちわが国の現行のシステムに則ってIFALDに対して肝・小腸移植を行おうとすると、どうしても生体と生体、または生体と脳死を組み合わせた移植を行わざるを得ないことになる。

肝、小腸の両方のグラフトを生体ドナーからの提供で賄う場合、ドナーを1人とするか2人とするか、あるいは両グラフトを同時に移植するか、あるいは移植のタイミングをずらすかなどの組み合わせにより幾通りかの方法が選択し得る。さらに異時性に行う場合の間隔をどのように設定するかも議論の対象となる。理論的には可能であるが、レシピエントの負担に加えて、ドナーの負担、倫理的側面など、クリアしなければならない問題は少なくない。

もうひとつのオプションが、肝を生体ドナーから、小腸を脳死ドナーから、それぞれ提供される場合である。これは、小腸移植の脳死待機者がきわめて少ないという現在のわが国の特殊事情によって成り立つ戦略で、脳死待機者がたいへん多い肝移植の現状では、肝を脳死ドナーから、小腸を生体ドナーから、という逆のパターンは現実的ではない。この場合の手術のタイミングとして、生体肝移植をスタンバイしておき、小腸の脳死ドナーが発生した時点で手術をセットアップし、小腸移植—肝移植という順番で（またはその反対の順番で）移植を行うことができれば、1回の手術で肝と小腸を移植することが、理論的には可能である。

しかし、とくに小児レシピエントでは、一方のグラフトだけで腹腔容積が満杯になってしまうことが多く、同時手術の困難性についての知見にも乏しく、現実には安易に採用できる方法ではない。

われわれがIFALDの小児例に対して計画した方法は、脳死小腸移植を登録した後、生体肝移植

を行い、その後一定期間脳死ドナーを待ちつつ、これが現れない場合には生体小腸移植を行うというものであった。実際には、生体肝移植を行った2カ月後に、生体小腸移植を行う直前のタイミングで脳死ドナーが出現し、脳死小腸移植が行われた。

IFALDに対し生体肝移植後に異時性に小腸移植が施行された例が、本邦でもう1例報告されている¹⁾。

このような生体肝移植と脳死（または生体）小腸移植を組み合わせた治療戦略はわが国のIFALDの小児例に対しては有力な方法といえるかもしれないが、このような方法はいわば苦肉の策であり、欧米で一般的な同一脳死ドナーからの肝小腸（または多臓器）移植がレシピエントにとってはより望ましく、わが国においてもそのためのシステム整備が急がれる。

わが国の小児脳死移植の普及が海外に比べて大きく立ち遅れているのは小腸移植に限った問題ではなく、移植医療全体の問題となっている。そしてその問題は、さらに小児救命救急医療のシステム整備や虐待への取り組みなど、本来移植医療とは別次元の問題と深く関わっており、日本の小児医療全体を巻き込んだ議論が進められる必要がある⁹⁾。

小腸移植を巡る問題点のひとつに、明確な移植適応の評価がある。静脈栄養の合併症を繰り返すうちに敗血症で失われたり、中心静脈へのアクセスルートが枯渇する、重篤な肝障害や腎障害を合併するなどにより移植のリスクが高まったり、そのチャンスを失う例も少なくない。すなわち、本邦の小腸移植適応患者が少なくみえる背景には、患者に小腸移植の選択肢が与えられる前に病態が進行して移植の適応から除外される、あるいは死亡する患者が多く存在する可能性が高いものと思われる。

重症腸管不全例の診療にあたっては、小腸移植実施可能施設と連携を図りながら、きわめて慎重な態度での対応を心がけるべきである。

一方で、小腸移植の長期成績のさらなる改善もまた大きな課題である。現在、移植後の死亡原因

の第1位が敗血症であり、その割合がさらに増加しつつあることを考慮すると、これまでの免疫抑制を最優先とした戦略に限界があり、患者本人の自然免疫を温存してこれを利用するなど、別の方向からの新戦略が必要なかもしれない。

最後に、社会的側面として、小腸移植はまだまだ健康保険や先進医療の適応となっていないことも大きな問題である。このため、基本的に自費診療が行われているのが現状で、医療保険制度の面では重要臓器の移植の中で小腸移植のみが置き去りにされた状態が続いている。これはいわば患者の生きる権利に属する事柄であり、小腸移植を巡る社会保険制度の整備が急務である。

おわりに

2010年の改正臓器移植法の施行にともない、脳死ドナーからの移植症例の増加傾向がみられているが、いまだ十分とはいえない。とくに小児の脳死ドナーの取り扱いについては、社会的なコンセンサスが完全とはいえない、あるいは、医療者側の準備が十分に整っていないとの見方もある。

今回取りあげた小腸移植を巡る多くの問題点を早急に解決することが重症小腸不全の患者救済のために必須であり、関連する各方面との協調を図りつつ作業を進めなくてはならないと考えている。

本論文内容に関連する著者の利益相反
：なし

文 献

- 1) 日本小腸移植研究会：本邦小腸移植症例登録報告. 移植 45:652-654:2010
- 2) 11th International Small Bowel Transplant Symposium, Bologna, Italy, September 9-12, 2009
- 3) Wada M, Ishii T, Kato T, et al: Living-related small bowel transplantation: two cases experiences. Transplant Proc 37; 1381-1382: 2005
- 4) 和田 基, 石井智浩, 加藤友朗, 他: 生体小腸移植2例の経験. 今日の移植 18:145-151: 2005
- 5) Sudan D, DiBaise J, Torres C, et al: A multidisciplinary approach to the treatment of intestinal failure. J Gastrointest Surg 9; 165-176; discussion 176-177: 2005
- 6) 天江新太郎, 和田 基, 石井智浩, 他: 小腸移植を念頭においた Hirschsprung 病類縁疾患患児の管理. 小児外科 38:765-771: 2006
- 7) 和田 基, 石井智浩, 天江新太郎, 他: 小児小腸移植の国内外の現状と将来への展望. 移植 41; 221-226: 2006
- 8) 上本伸二: 小腸移植の治療成績 (2) わが国における現状. 栄養評価と治療 20: 65-69: 2003
- 9) 横田俊平: 小児における移植医療の課題と今後の展望. 移植 45: 211-217: 2010

〔論文受領, 平成 23 年 3 月 1 日〕
〔受理, 平成 23 年 3 月 2 日〕

症例報告

生体小腸移植後に慢性拒絶反応による グラフト機能廃絶を来した1例

工藤博典¹, 和田 基¹, 石田和之², 佐々木英之¹,
風間理郎¹, 西 功太郎¹, 田中 拓¹, 仁尾正記¹

A case of graft loss by chronic rejection after living-related small bowel transplantation

¹Department of Pediatric Surgery, Tohoku University School of Medicine,

²Division of Pathology, Tohoku University Hospital

Hironori KUDO¹, Motoshi WADA¹, Kazuyuki ISHIDA², Hideyuki SASAKI¹,
Takuro KAZAMA¹, Kotaro NISHI¹, Hiromu TANAKA¹, Masaki NIO¹

【Summary】

A 27-year-old woman with short bowel syndrome underwent living-related intestinal transplantation (ITx). Blood types were ABO identical. Three episodes of acute cellular rejection were encountered at 4, 21 and 35 months after ITx. Sixty-five months after ITx, she developed abdominal pain and diarrhea, and atrophy of the villi was endoscopically confirmed. Pathological findings of a biopsy specimen of ileum were compatible with chronic rejection, i.e., a complete loss of crypts and villi and fibrosis of the lamina propria. Following development of sepsis and abdominal symptoms, she underwent an enterectomy at 70 months after ITx. A definitive diagnosis of chronic rejection was confirmed by histological findings with obliterative arterial changes in the subserosa and mesentery. At present, she remains on the waiting list of recipients for ITx from a deceased donor.

Keywords: intestinal transplantation, chronic rejection, silorimus

I. はじめに

慢性拒絶反応 (chronic rejection : CR) は、小腸移植におけるグラフト機能不全の大きな要因のひとつだが、発症機序やリスク因子、治療方針など不明確な点が多い。今回、生体小腸移植から65カ月後のCR発症例を経験した。移植後の免疫抑制療法と病理組織像の経過に着目し報告する。

II. 症 例

患者: 33歳, 女性。

既往歴: 7歳時に中腸軸捻転にて短腸症候群となり、静脈栄養 (parenteral nutrition : PN) 管理されていた。

現病歴 (図1)^{1,2)}: 長期PN管理によるビタミン欠乏症、代謝性アシドーシスの進行を認めたため、小腸移植の適応として27歳時に57歳の母をドナーとした生体移植が施行された。血液型は一致、リンパ球クロスマッチは陰性であった。ドナーのヒト主要適合性抗原 (human leukocyte antigen : HLA) は A : 2/24, B : 52/55, DR : 2/4, レシピエントは A : 2/24, B : 46/52, DR : 2/8 であった。ドナー回腸 200 cm を移植した。

¹ 東北大学大学院医学系研究科発達医学講座小児外科学分野, ² 東北大学病院病理部

(2011・2・25受領; 2011・5・9受理)

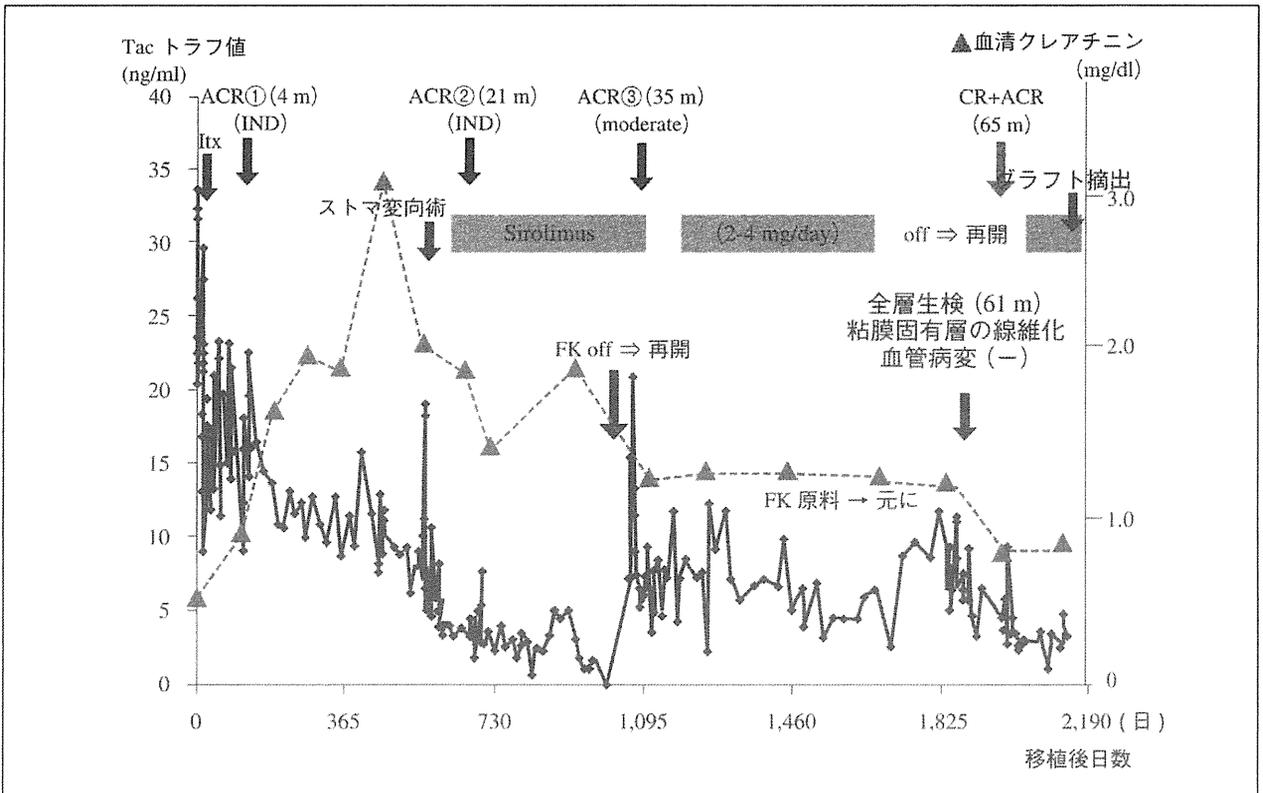


図1 移植後経過

冷虚血時間は21分，温阻血時間は42分であった。血管吻合はグラフト動静脈をレシピエントの腹部大動脈，下大静脈にそれぞれ吻合した。免疫抑制は導入療法に daclizumab を使用し，維持療法に tacrolimus (Tac)，ステロイドを用いた。術後11日目より経腸栄養を開始し，28日目に静脈栄養から離脱し89日目に退院した。

移植前からの腎障害の悪化を危惧し，Tacのトラフ値をやや低めに管理していたところ，4カ月時に境界領域の急性拒絶反応 (acute cellular rejection : ACR) を発症し，ステロイドのボラス投与にて軽快した。Tacもいったんは増量したが，その後は徐々に低下させた。しかし，下痢による脱水を契機に腎障害が進行したため，19カ月時より sirolimus を導入し Tac のトラフ値を 3 ng/ml 前後まで下げた。その2カ月後に2度目の ACR (境界領域) を発症したが，ステロイドのボラス投与により軽快した。以降の経過は落ち着いていたため，さらに Tac を減量し，32カ月時から休薬した。

35カ月時に中等度から高度の3度目の ACR を発症

した。病理学的に絨毛の萎縮，陰窩の消失を認め，粘膜固有層への好酸球優位な炎症性細胞浸潤を高度に認めた (図2)。Tac を再開し，ステロイドをボラス投与する一方で，好酸球浸潤が目立つため薬剤性障害も考慮し，sirolimus は休薬し抗アレルギー剤を投与した。いったんは改善に向かったが粘膜障害が再燃したため，ステロイドを再度ボラス投与し sirolimus も再開した。組織学的に急性炎症は消退し臨床症状も軽快したため退院したが，退院後も生検組織検体では絨毛の丈は短く陰窩の数も不十分で，粘膜再生は不良と考えられた。また，粘膜の線維化が高度にみられる時期もあったが再生変化と思われた。免疫抑制を強化しても粘膜病変が改善しないため，薬剤性障害の影響を考慮し Tac の減量，sirolimus の漸減休薬を行った。しかし粘膜病変は改善せず，Tac のトラフ値を 10 ng/ml 程度に戻した。

55カ月の粘膜生検で，粘膜固有層の軽度線維化を認めたが，61カ月の全層生検でも，組織学的に粘膜構造は保たれ，動脈の閉塞所見も認めないものの，粘膜固有層の線維化は継続して認め，CRの初期

像が疑われた。しかしこの時点では臨床症状はなく慎重な経過観察を継続した。

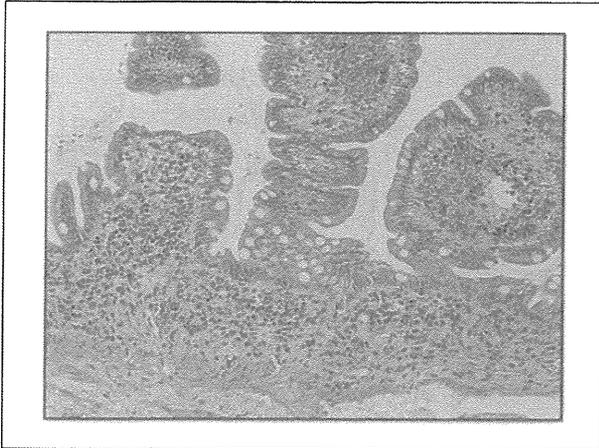


図2 35カ月時粘膜生検病理組織像
絨毛の萎縮とともに陰窩は消失し、粘膜固有層へ好酸球優位の炎症性細胞浸潤を認めた。(Hematoxylin-Eosin 染色：×200)

65カ月時に腹痛と下痢を主訴に受診した。
入院時現症：身長149 cm，体重38.7 kg，血圧92/65 mmHg，脈拍98回/分，体温36.3度であった。
入院時血液検査所見：軽度炎症所見（WBC：10,300/ μ l，CRP：2.1 mg/dl）と軽度腎機能障害（BUN：27 mg/dl，Cr：1.2 mg/dl）を認めた。
入院時腹部X線写真：右上腹部に小腸ガス像を認めた。
入院時内視鏡所見：絨毛の著明な萎縮を認めた（**図3 a**）。
粘膜病理所見：絨毛の萎縮・消失，陰窩の消失，粘膜固有層の高度線維化を認め（**図3 b**），ACRを併発したCRと診断された。
入院後経過：ステロイドパルス療法，抗TNF- α 抗体投与，sirolimus再投与によって急性病変は改善したが，CRは進行しグラフト機能不全状態となった（**図3 c**）。腹部造影CTでは，小腸グラフト壁のびまん性肥厚を認めた（**図3 d**）。腹部症状，感染のコントロールに難渋し，70カ月時にグラフト摘出術を施行した。

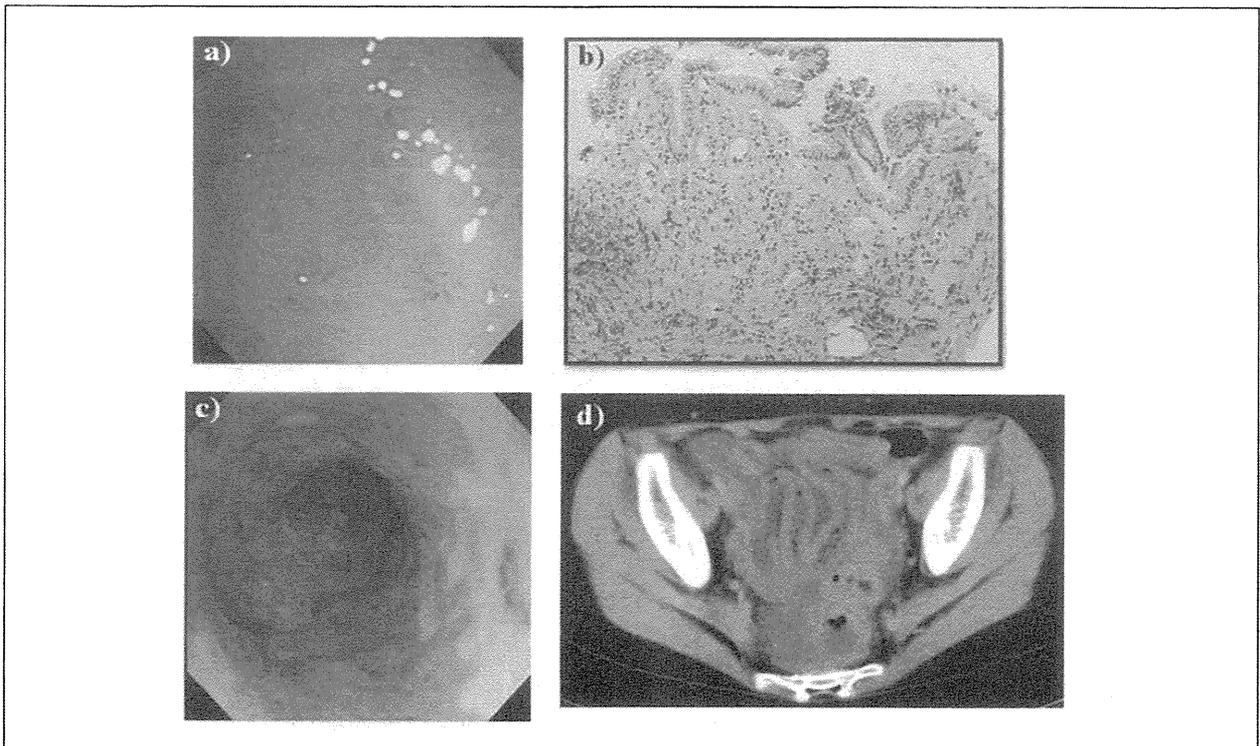


図3 CR発症入院時，入院後の画像所見

- a：65カ月時のグラフト内視鏡像；著明な絨毛の萎縮を認めた。
- b：65カ月時の病理組織像；絨毛の萎縮と陰窩の消失，粘膜固有層における高度の線維化を認めた。(Masson-Goldner 変法染色：×200)
- c：入院後のグラフト内視鏡像；広範な絨毛の消失を認めた。
- d：入院後の腹部造影CT；小腸グラフトのびまん性肥厚を認めた。



図4 グラフト断面像
腸管壁・腸間膜の肥厚が著明であった。

手術所見：腹腔内の癒着は軽度で、グラフトの創外への引き出しは容易であった。動静脈吻合部を結紮・切離した後、腸管吻合部も切離しグラフトを摘出した。腸管は全体に硬化し、腸管壁・腸間膜の肥厚が著明であった(図4)。

病理所見：粘膜下層および粘膜固有層の線維化が著明で、絨毛は萎縮・消失し陰窩も消失していた(図5 a, b)。腸間膜および漿膜下組織の動脈の内膜肥厚とそれに伴う内腔の閉塞・狭小化を認めた(図5 c)。

術後経過：患者は、PNに依存した移植前状態へ戻り、繰り返すカテーテル感染や電解質異常を呈した。現在は、患者の意思を確認した上で再移植の適応を評価し、脳死ドナーからの再移植に向け登録し待機中である。

III. 考 察

CRは臨床的には移植臓器の機能が徐々に低下し、組織学的には線維化と閉塞性動脈炎により特徴付けられ³⁾、Abu-Elmagdらの報告でも、小腸グラフト不全の最大の要因(30%)として挙げられている⁴⁾。

CRの発症には免疫学的・非免疫学的なさまざまな要因の関与が推測されている。Parizhs kayaらによるCR発症リスクの検討では、レシピエント年齢、グラフトタイプなどで有意差を認め、さらに移植後30日

以内のACR発症、ACR発症回数、中等度以上のACRなど、ACRに関連した項目の多くでCR発症との相関を認めている⁵⁾。本例はCR発症までにACRを3度発症したが、その背景には、腎障害によってTacを減量せざるを得なかったという事情があった。当科の他の症例でも腎障害によってTacの減量を要しており、免疫抑制療法の強さと腎保護のバランスとの重要性を再認識した。

また、3度目のACRでは、粘膜固有層への著明な好酸球浸潤により治療方針の判断に苦慮し、結果、ACRが遷延しCR発症の引き金となった可能性が示唆された。陰窩が広範に消失し陰窩上皮細胞のアポトーシスが評価できなかったこともACRの診断の妨げとなった。Wuらは、Tac・ステロイドによる免疫抑制療法例では好酸球浸潤が優位なACRは15%であったのに対し、リンパ球除去療法例では47%にみられ、免疫抑制剤の変化によってACRの好酸球浸潤像も変化したと報告している⁶⁾。さらにこの報告の中で、絨毛構造が保たれながら陰窩が消失している所見も、リンパ球除去療法例でより多く認めている⁶⁾。今回の経験を踏まえ、われわれは、好酸球浸潤像や陰窩消失像もACRの1所見である可能性を十分に考慮して対処すべきと考えている。

腎移植では、HLAのミスマッチはCRの誘引にな

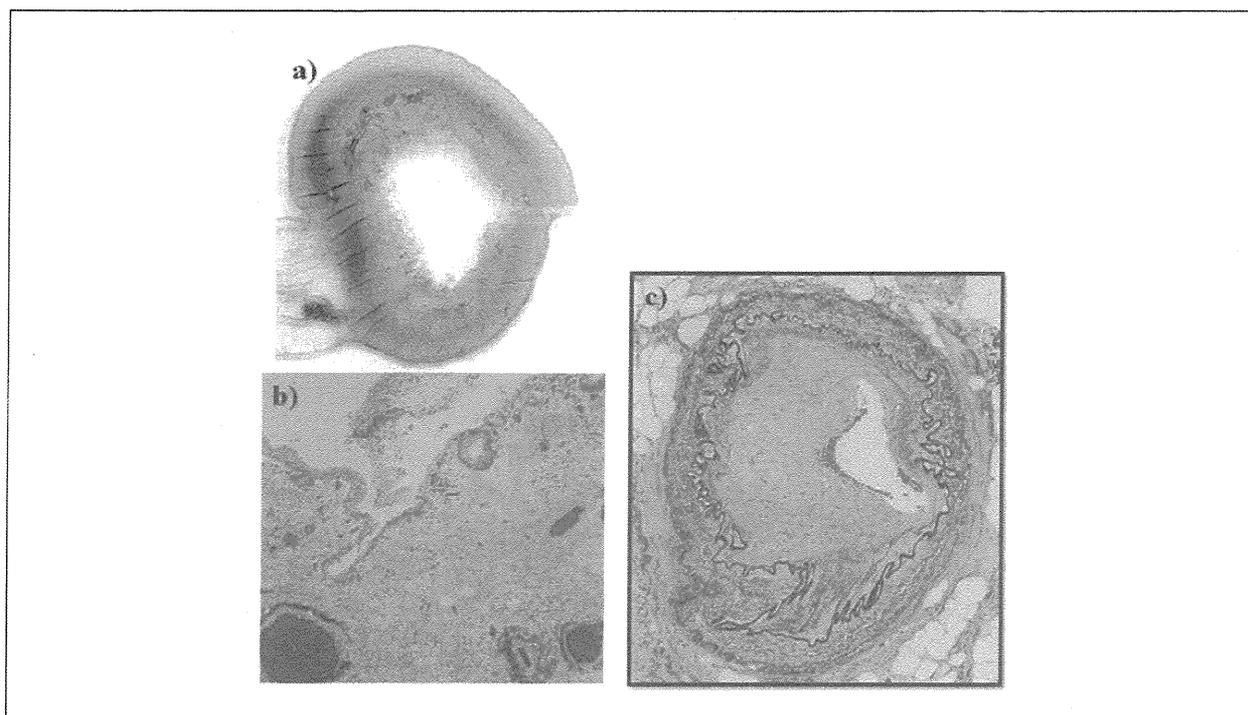


図5 グラフト病理像

- a: グラフト断面像；粘膜下層は線維化によって肥厚していた。(Masson-Goldner 変法染色：×1)
 b: 粘膜；粘膜固有層の著明な線維化を認め、絨毛は萎縮・消失し陰窩も消失していた。(Masson-Goldner 変法染色：×100)
 c: 漿膜下組織の動脈；内膜の著明な肥厚とそれに伴う内腔の狭小化を認めた。(Masson-Goldner 変法染色：×100)

りうるといわれている⁷⁾。今回は生体グラフトのため HLA はマッチしており、Benedetti らはそれこそが生体移植のメリットのひとつになりうると述べている⁸⁾。しかし、小腸移植における HLA マッチングの意義は分かっておらず⁸⁾、CR と HLA の関連についても現在のところ不明である。本例では HLA がマッチしていたにもかかわらず CR を発症しており、その機序にはさまざまな因子が関与していると考えられる。

一般的に CR の確定診断には粘膜下層以深の閉塞性動脈炎の所見が必須とされているが、全層生検は容易に行えず、粘膜生検検体で CR の早期像の診断をいかにするかという課題がこれまでも検討されてきた。Parizhskaya らは、粘膜の線維化、陰窩の減少・消失などの程度により「初期変化」、「後期変化」を区別し、その経時的変化は CR を予見しうると述べている⁹⁾。本例でも、ここに挙げられた粘膜生検所見を認め、あらゆる治療に抵抗性かつ進行性であったことから CR と診断し、グラフト摘出を施行した。当科では、現在のところ人工肛門の閉鎖を急がない方針としており、

移植後長期に渡り粘膜検体の採取が可能である。本例の経過中に得られた粘膜・全層検体を経時的・総合的に検討すると、3度目の ACR 以降に粘膜の線維化や陰窩の消失が徐々に進行し CR へ至る経過が認められ、粘膜所見が CR の診断に寄与する可能性が示唆された。しかし、粘膜の線維化、陰窩の消失は非特異的な所見であるため、CR か否かの鑑別には経時的な評価が必須である。すなわち、現段階ではそれらのみで CR の早期変化を診断することは困難で、そのためには、さらに特異的な因子の発見が必要と考えられた。

CR の早期診断が可能となっても、現時点では有効な治療法がない。唯一、sirolimus は血管内皮細胞の増殖抑制作用を有し¹⁰⁾、CR の治療薬として期待されているが、本例では残念ながらその有効性を確認するには至らなかった。

最後に再移植時の免疫抑制戦略について現時点での見解を述べる。初回移植では腎障害のため移植後早期からの Tac の減量を余儀なくされ、意図した免疫抑制療法が継続できなかった。再移植に対する標準プロト

コールは国際的にもないが、初回移植の反省を踏まえ、現在良好な成績を挙げているピッツバーグ大学に習って⁴⁾、胸腺グロブリンを用いたリンパ球除去療法で、より強力な導入療法を施行し、Tacは移植後早期から低めに（トラフ値 10 前後）維持するプロトコルを検討している。これにより、腎障害などの副作用を抑えた免疫抑制療法が可能となり、拒絶反応も抑制し良好なグラフト状態を維持できるのではと考えている。

IV. 結 語

生体小腸移植後 CR 症例について報告した。小腸移植後 CR は、要因・診断・治療などいまだ不明確な部分が多く、今後これらが解明され、移植成績が向上することが期待される。

本論文の要旨は、第 22 回日本小腸移植研究会(2010 年 3 月、東京)にて報告した。

文 献

- 1) 和田 基, 石井智浩, 加藤友朗, 他. 短腸症候群に対する小腸移植の経験. 小児外科 2006; 38: 1128-1134.
- 2) Wada M, Ishii T, Kato T, *et al.* Living-related small bowel transplantation: two cases experiences. Transplant Proc 2005; 37: 1381-1382.
- 3) 井藤久雄. ヒト臓器移植の病理学概説. 移植 2003; 38: 3-7.
- 4) Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, *et al.* Five hundred intestinal and multivisceral transplantations at a single center: major advances with new challenges. Ann Surg 2009; 250: 567-581.
- 5) Parizhskaya M, Redondo C, Demetris A, *et al.* Chronic rejection of small bowel grafts: pediatric and adult study of risk factors and morphologic progression. Pediatr Dev Pathol 2003; 6: 240-250.
- 6) Wu T, Bond G, Martin D, *et al.* Histopathologic characteristics of human intestine allograft acute rejection in patients pretreated with thymoglobulin or alemtuzumab. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1617-1624.
- 7) Paul LC. Immunologic risk factors for chronic renal allograft dysfunction. Transplantation 2001; 71 (11 Suppl): SS17-SS23.
- 8) Benedetti E, Holterman M, Asolati M, *et al.* Living related segmental bowel transplantation: from experimental to standardized procedure. Ann Surg 2006; 244: 694-699.
- 9) 見城 明, 斎藤拓朗, 後藤満一. 侵襲に対する生体反応の分子機構: 拒絶. Surgery Frontier 2007; 14: 74-77.

小児炎症性腸疾患における QOL の評価—日本語版 IMPACT-III アンケート調査票の作成

国立成育医療研究センター消化器科¹⁾, 順天堂大学小児科・思春期科²⁾, 大阪府立母子総合センター内分泌・消化器科³⁾, 三重大学消化器・小児外科⁴⁾, 埼玉県立小児医療センター総合診療科⁵⁾, パルこどもクリニック⁶⁾, 中里小児科⁷⁾, 大阪医科大学小児科⁸⁾, 久留米大学医療センター小児科⁹⁾, 藤沢こどもクリニック¹⁰⁾

日本小児 IBD 研究会小児 IBD-QOL ワーキンググループ

新井 勝大¹⁾ 清水 俊明²⁾ 位田 忍³⁾ 内田 恵一⁴⁾
鍵本 聖一⁵⁾ 友政 剛⁶⁾ 中里 豊⁷⁾ 余田 篤⁸⁾
金 泰子⁸⁾ 牛島 高介⁹⁾ 藤澤 卓爾¹⁰⁾

要 旨

日本においても、小児期発症の炎症性腸疾患 (IBD) 患者数の増多に伴い、小児科医が IBD 患者を診療する機会が増えてきた。小児 IBD の治療に際しては、内科的・外科的治療による疾患のコントロールに加え、小児の成長・発達に配慮しつつ QOL を改善し維持していくことが重要である。

日本小児 IBD 研究会小児 IBD-QOL ワーキンググループでは、本邦小児 IBD 患者の QOL の評価と改善を目的として、北米で開発された小児 IBD 疾患特異的 QOL 評価のためのアンケートである日本語版 IMPACT-III を作成した。

日本語版 IMPACT-III が、本邦小児 IBD 患者の QOL の実態を明らかにするとともに、QOL の改善に貢献することを希望する。

キーワード：炎症性腸疾患、小児、Quality of Life, IMPACT-III, Cross-Cultural Adaptation

はじめに

炎症性腸疾患 (IBD) の患者数は、小児期発症患者もふくめ、世界的に増加傾向にある。IBD は日本においては難病指定を受けており、その病態に加え、それに伴う検査や治療は、患者 QOL に著しい影響を及ぼすと考えられている¹⁾。

IBD の治療は、その活動性を寛解導入・維持することを第一の目的とするが、同時に、QOL を改善する取り組みが望まれる。

QOL の改善を目指すに当たっては、疾患特異的な QOL を評価する必要がある。日本の成人の IBD においては、日本語版 IBDQ などが用いられているが²⁾、小児用の評価ツールは本邦では存在しない。IMPACT-III は北米で開発された、9 歳から 17 歳の小児 IBD 患者における疾患特異的 QOL 評価の為の、35 問の質問で構成されるアンケートである³⁾。既に 15 か国語に翻

訳され、世界共通の小児 IBD 特異的 QOL 評価ツールとして用いられている。

このたび、日本小児 IBD 研究会小児 IBD-QOL ワーキンググループでは、日本語版 IMPACT-III を Cross-Cultural Adaptation の手法により作成したので紹介する⁴⁾。

IMPACT-III

小児 IBD 患者の QOL 評価のために、北米では QOL 調査のためのアンケートである IMPACT が開発され、その信頼性と妥当性、有用性が証明されてきた³⁾。現在は、より簡易な評価が可能な IMPACT-III が用いられることが多い。実際の IMPACT-III 質問票の一部を図 1 にしめす。

IMPACT-III は、35 の質問と、それぞれの質問に対する 5 つの回答からなり、QOL の良いものから悪いものを、5 点から 1 点で得点化し、数字が大きいくほど QOL も高いとされる。QOL を示す最低点数が 35、最高点数が 175 となる。

カテゴリと、それぞれの質問数は、消化器症状 (7)、全身症状 (3)、情緒的機能 (7)、社会的機能 (12)、身

(平成 22 年 6 月 28 日受付)(平成 22 年 12 月 20 日受理)

別刷請求先：(〒157-8535) 世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療研究センター内科系専門診療部
消化器科 新井 勝大

Q1. How much has your stomach been hurting you in the past two weeks?
 Not at all Hardly hurting at all Hurting somewhat Hurting quite a bit Hurting very much

Q8. How has your inflammatory bowel disease affected your family?
 The effect has been great The effect has been good It has not affected our family The effect has been bad The effect has been awful

Q15. How do you feel about the way you look?
 I think I look great I think I look good I don't think I look good or bad I think I look bad I think I look awful

Q18. Is it harder to make friends because of your IBD?
 Not at all harder A little harder Quite a bit harder Much harder Very much harder

Q26. Do you try to keep your inflammatory bowel disease a secret from other people
 No, I do not try at all I don't try much I try a little I try hard Yes, I try very hard

図1 英語版 IMPACT-III の質問・回答例

体のイメージ (3), 治療・介入 (3) となっており, それぞれの項目について点数化することで, 患者の QOL を左右している要因を評価し, それに則った解析と介入を行うことが可能となる。IBDQ との違いとして, 回答の選択肢が IBDQ の 7 つに対して, IMPACT-III では 5 つと簡略化されていることがあげられる。また IBDQ においては, 消化器症状の程度と, それに伴う QOL と精神的ストレスについての質問が主であるが, IMPACT-III では, 上記のように, 成長や自身の外見, 学校の友人や家族との関わりにおける病気の影響, そして検査, 治療や食事制限に関する内容まで, 小児特有の問題を考慮した幅広い質問が含まれる。

Cross Cultural Adaptation

日本語版 IMPACT-III の作成に当たっては, 英語版作製者の指示により, Cross-Cultural Adaptation に基づく以下の手法で翻訳が行われた。

- ① 2 人の日本人による英語から日本語への翻訳 (T-1, T-2) と話し合いによる統合 (T-12)
- ② 2 人の英語を母国語とする人物による英語への Back Translation (BT-1, BT-2)
- ③ 専門委員会による上記内容の評価とレポート作成
- ④ 4 施設からの約 30 人の患者による Pre-Testing
- ⑤ 上記翻訳とレポートの著作権保持者による評価と決定

この方法に則り, IMPACT-III の日本語への翻訳を行い, 著作権保持者による了承を経て, 日本語版 IMPACT-III が完成した。

日本語版 IMPACT-III

日本語版 IMPACT-III の一部を図 2 に示す。英語の原書同様, 対象となる 9 歳から 17 歳の患者に分かりやすい文章と, 親しみを持てるフォントの使用などを心がけた。

Pre-testing では, 日本語版の質問の内容や回答の選択肢の理解に, 日本人患者が難渋することはなく, 本邦の小児 IBD 診療で実用することは十分可能と思われた。しかしながら, 英語版同様, その信頼性と妥当性, そして有用性についての評価を行う必要があり, 現在準備を進めている。

日本語版 IMPACT-III の使用のために

日本語版 IMPACT-III を研究もしくは臨床に使用するには, 以下の規定に従う必要がある。

- 1. 日本語版 IMPACT-III の使用に当たっては, 開発者であり, 著作権保持者である Dr. Anthony Otley の文書での許可を必要とする。
 - 2. 作成者の許可なしに日本語版 IMPACT-III の内容を変更しない
 - 3. 日本語版 IMPACT-III を使用した研究もしくはその結果生じた出版物や製品においては, 日本語版 IMPACT-III の出典元を明記する
 - 4. 単独施設もしくは多施設における研究目的での日本語版 IMPACT-III の使用は無料だが, 企業主導型研究の場合は有料となる
- 具体的には, 日本語版 IMPACT-III を研究もしくは

質問1. この2週間は、どれくらいお腹が痛かったですか？

<input type="checkbox"/>				
ぜんぜん痛く なかった	ほとんど痛く なかった	少し痛かった	けっこう痛かった	とても痛かった

質問8. あなたの病気が家族にどのような影響を与えていますか？

<input type="checkbox"/>				
とても良い影響を 与えている	良い影響を与えて いる	家族への影響はない	悪い影響を与えて いる	最悪の影響を 与えている

質問15. 自分の見た目をどう思いますか？

<input type="checkbox"/>				
とても良いと思う	良いと思う	良くも悪くも思わない	悪いと思う	最悪と思う

質問18. 病気のせいで、友達をつくるのが難しいと思いますか？

<input type="checkbox"/>				
全然難しい	かなり難しい	けっこう難しい	やや難しい	とても難しい

質問26. 病気のことを、他の人たちに内緒にしようとしていますか？

<input type="checkbox"/>				
全然していません	ほとんどしていません	少ししている	お死んでいる	かなりお死んでいる

図2 日本語版 IMPACT-III の質問・回答例

臨床診療の目的で使用するには、Dt. Otley のオフィスと連絡をとり、使用許可をとる必要がある。

impact@iwk.nshcahth.ca もしくは 1-902-470-7249 (Fax) で日本語版 IMPACT-III の使用を希望する旨連絡すると、同様の方法で関係書類が送られてくる。必要項目を記入し署名済みの書類を FAX または PDF としてメールで返信すると、日本語版 IMPACT-III と使用説明書（日本語翻訳つき）が送られてくることになる。

【Dr. Otley のオフィス】

Gastroenterology Division, IWK Health Centre PO Box 9700 5850/5980 University Ave, Halifax, Nova Scotia B3K 6R8, Canada
Phone 902-470-7009, FAX 902-470-7249

英語でのやりとりが必要となるため、希望があれば、国立成育医療研究センター消化器科 (shoukaki@ncchd.go.jp) にメールを送ることで、手続きを仲介することが可能である（2011年4月現在）。

結 語

Cross-Cultural Adaptation の手法に則り、北米で作成された小児 IBD 患者の QOL 評価のための質問票である IMPACT-III の日本語版を作成した。社会的・文化的に相違がある本邦の小児 IBD 患者の評価ツール

として適切かどうかの評価を行う必要がある一方で、IMPACT-III は、既に 15 か国語に翻訳され、小児 IBD の疾患特異的 QOL 評価の標準ツールとして使われており、日本の小児 IBD 患者の QOL を、他国の患者と対比するうえで、非常に有用なツールであると考えられる。

今後、小児 IBD の臨床現場で日本語版 IMPACT-III を用いることが、本邦の小児 IBD 患者の QOL の改善へと貢献することを期待する。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 藤澤卓爾. 小児炎症性腸疾患の予後と思春期における問題—とくに思春期患者の心理社会的問題—. 小児内科 2005 ; 37 : 1461—1466.
- 2) 高添正和. IBD (炎症性腸疾患) の Quality of life. 診断と治療 2004 ; 92 : 490—494.
- 3) Otley A, Smit C, Nicholas D, et al. The IMPACT questionnaire : a valid measure of health related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002 ; 35 : 557—563.
- 4) Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self report measure. Spine 2000 ; 25 : 3186—3191.

セレン投与の必要性

増本幸二 中村晶俊 岡陽一郎 江角元史郎
手柴理沙 永田公二 田口智章 岩崎明憲

小児外科 第43巻 第4号 別刷

(2011年4月)

東京医学社

〒113-0033 東京都文京区本郷3-35-4
電話 03(3811)4119(代表)

■ 特集 小児 NST 病態栄養シリーズ：短腸症候群

セレン投与の必要性

増本幸二^{*,**} 中村晶俊^{*} 岡陽一郎^{*} 江角元史郎^{**}
手柴理沙^{**} 永田公二^{**} 田口智章^{**} 岩崎明憲^{*}

はじめに

セレン (Se) は亜鉛や銅などと同様に、人体に必須の微量元素とされている。他の微量元素と比べて、Se の作用や欠乏症の症状は知られていないことが多い。しかし、体内ではいくつかの種類の酵素に関係し、抗酸化作用や甲状腺ホルモンの調節を行うなど重要な役割を果たしている^{1,2)}。また、この Se が体内にて欠乏した場合、不整脈や心筋症のような重篤な症状が生じることが報告されている^{3~5)}。

一方、今回のテーマとなっている短腸症候群 (short bowel syndrome : SBS) では長期の栄養管理を要する。その際、経腸栄養が可能となるまでの間は静脈栄養 (parenteral nutrition : PN) を用いることとなり、長期管理が必要となることも多い。また、SBS 患者では、経腸栄養 (enteral nutrition : EN) に移行した場合も、長期にわたり成分栄養剤 (elemental diet : ED) や半消化態栄養剤 (low residual diet : LRD) で栄養学的サポートを行うことが多い。このように長期の栄養管理を行ううえで、生じうる合併症の一つに Se 欠乏症がある⁶⁾。

さらに、SBS の病態においては、残存小腸の長さにもよるが、さまざまな栄養素の吸収低下が生じる。Se は十二指腸および上部空腸で吸収されるが、同部位での腸管内容の停滞時間が短い SBS

症例では、基本的に Se の吸収自体が阻害されているため、たとえ経腸栄養が進んだ状態であっても Se 欠乏状態を起こしやすいと考えられる。

このように SBS においては、もともと Se は欠乏状態が懸念され、しかも長期栄養管理中に十分な補充が行われていない場合には、欠乏症を生じるリスクがきわめて高いと考えられる。そのため、SBS の栄養管理を行ううえで、Se の基本的な知識が必須である。そこで本稿では、Se の生体内動態および作用、欠乏症の症状、その診断、治療や欠乏症予防のための Se 投与について解説し、さらにわれわれの経験をもとに Se 投与の必要性について報告する。

I. Se の生体内動態とその作用

Se は、人体に必須の微量元素であり、肉類、海産物、ニンニク、穀類に多く含まれており、通常は食物から摂取されている。十二指腸および上部空腸から吸収され、血中ではアルブミンなどの蛋白と結合し、尿中、便中および呼吸中に排泄される^{1,6)}。

この Se は、いくつかの酵素に関係しており、酵素活性中心にセレノシステインの型で存在し、とくに体内における抗酸化作用や甲状腺ホルモンの調節などを行っている^{7,9)}。抗酸化作用を有するものとしては、リン脂質、有機物、過酸化水素などに代表される過酸化物を代謝する Se 依存性グルタチオンペルオキシダーゼ (glutathione peroxidase : GSH-Px) がある^{1,2)}。一方、甲状腺ホルモンの調節酵素として、チロキシン (T4) をより強い活性型のヨードチロニン (T3) へと脱ヨード化する、2,5'-iodothyronine deiodinase (5'-ID) が

Kouji Masumoto Masatoshi Nakamura Yoichiro Oka

Genshiro Esumi Risa Teshiba Kouji Nagata

Tomoaki Taguchi Akinori Iwasaki

* 福岡大学医学部呼吸器・乳腺内分泌・小児外科

〔〒814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1〕

** 九州大学大学院医学研究院小児外科

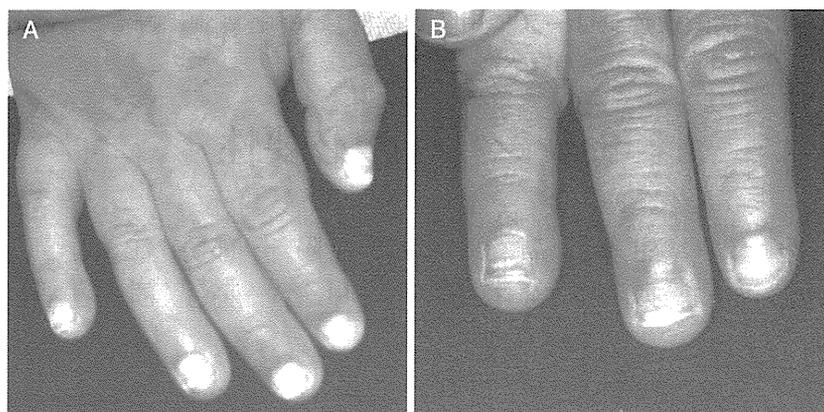


図 1 爪の変化

A. Se 投与前 (Se 欠乏時), B. Se 投与後。

Se 関連酵素として知られている^{1,2)}。

II. Se 欠乏症の症状

Se は通常、消化管に障害がなく、普通に食事摂取ができる場合、欠乏症を生じることがまれである。そのため、食事性の Se 欠乏症は、土壌に Se 含有量が少ない地域で生じることが知られている。代表的な食事性 Se 欠乏症には、心筋障害を引き起こした Keshan 病⁷⁾や変形性骨軟骨関節症を引き起こした Kaschin-Beck 病⁸⁾がある。

一方、現在報告されている Se 欠乏症の多くは、長期 PN 管理や ED による長期 EN 管理を施行されている症例である^{3~6,9,10)}。PN では Se 投与を長期にわたり行わなかった症例に、また ED を用いた長期 EN 管理では、ED 自体に Se の含有量が少ないため、Se 欠乏症が発生している^{3,6,9)}。

Se 欠乏症の症状は、軽度な症状としては、爪の白色化 (図 1) や変形、筋肉痛、筋力低下などが、高度な症状として不整脈や頻脈を引き起こす心筋症などが知られている^{3~9)}。とくに心筋症は拡張型心筋症を呈し、重篤化すると心不全へと進行する^{3,4)}。小児における報告では、重篤化した報告も多く^{3,4)}、心臓に関連した所見以外の軽度な所見の報告は少ない^{6,9,10)}。これらの症状の多くは、GSH-Px の機能障害による抗酸化障害のため生じると考えられている^{1,2)}。

これらの症状のなかで、爪の白色化や筋力低下などは可逆性であるが、重症の症状である心筋症

を生じている場合、不可逆性となっている可能性が高い^{3~5)}。そのため、Se 欠乏症を生じやすいと考えられる SBS においては、栄養管理において、Se 欠乏症を常に念頭におき、軽度な症状でも見逃さないことが大切と考えられる。

III. Se 欠乏症の診断と治療

SBS では、まず PN や EN (とくに ED の使用) による長期栄養管理が行われている場合や、排便回数が多く腸管内容の停滞時間の短い場合に Se 欠乏症を発症する危険性があることを考慮する必要がある。実際の Se 欠乏症は、先に述べた臨床症状がある場合に疑うことになる。また、血液検査では、赤血球の大球化や大球性貧血、クレアチニンキナーゼの上昇などの所見が参考になる^{1,2,9)}。実際に爪の所見や筋力低下などの臨床症状に先立ち、赤血球の大球化が認められ、早期診断に有用であったとの報告もある⁹⁾。最終的には、血清 Se 値の低下が認められることで確定診断されることになるが、この血清 Se 値の測定は、保険適用外であり費用がかかること、外部検査施設への委託となることが多く測定結果を得るまでに時間を要することなどの問題がある。そのため、Se 欠乏症を疑う所見があれば、重篤化のリスクを考慮し、血清 Se 値の結果を待たずに治療を開始すべきと考えられる⁹⁾。

治療に関しては、国内で市販されている Se 製剤はなく、院内製剤として Se 製剤を作成し投与

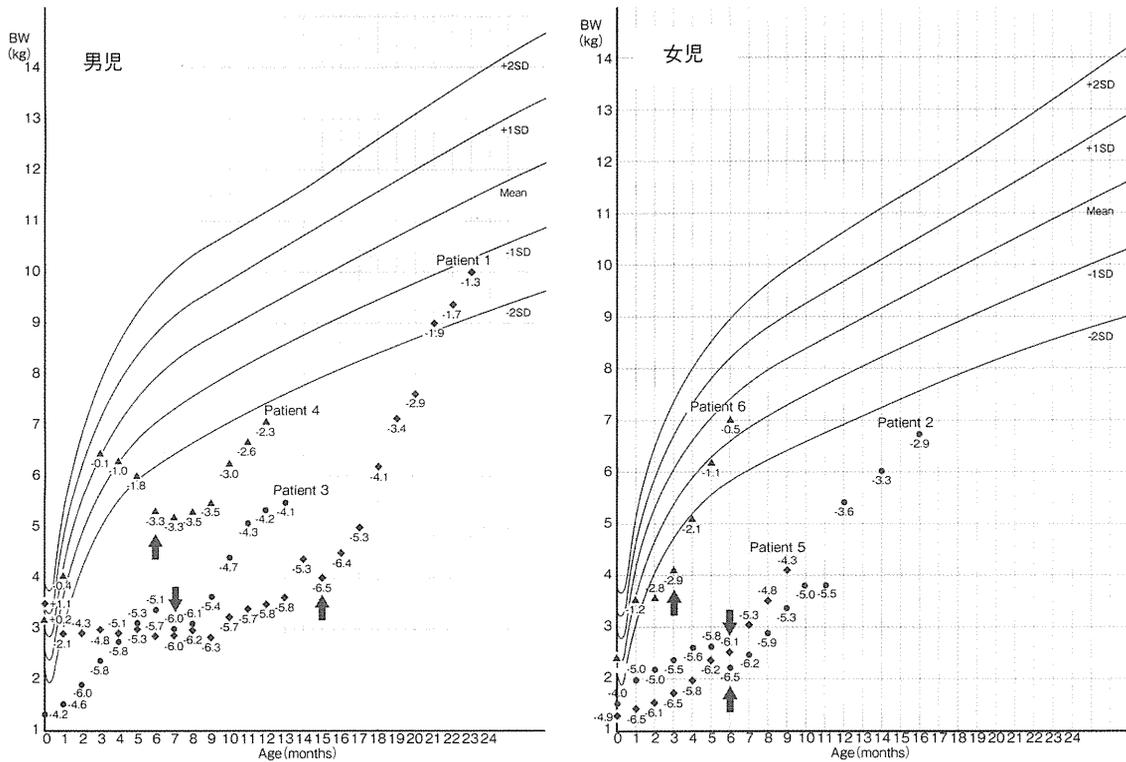


図 2 体重の変化

各数字は、症例ごとの測定年齢時の体重の標準偏差値であり、矢印は Se 投与開始時期を表す。各症例ともに、停滞していた体重増加が Se 投与により改善していることがわかる。

を行う⁹⁾。Se 製剤には、亜セレン酸、セレン酸、セレノメチオニンがよく使用されている^{2,9)}。亜セレン酸は、化学的にやや不安定であるが、生体内での反応性がよく、GSH-Px への移行も良好であり、使用頻度が高い。一方、セレン酸は化学的に安定性が高いが、十分な検討がされておらず、静脈投与では排泄が速いことが知られている。また、セレノメチオニンも安定性は高いが、メチオニンの代わりに組織に取り込まれ蓄積する危険性がある。そのため、現時点では、亜セレン酸投与がもっとも適切と考えられる。

Se 投与量については、静脈投与の場合、7~10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ とする報告がある²⁾。一方、経腸での Se 投与量については十分な検討がない。そのため、一般的には年齢にあわせた食事摂取基準¹¹⁾やいくつかのガイドライン^{12,13)}などを参考に投与されている。SBS における Se 欠乏時の投与量は、静脈投与では上記の投与量を参考にすればよいと考え

られる。一方、症状が軽度であり、EN で管理されているような症例では、経腸的に Se 投与を行うことになる。経腸での投与量は、通常の基礎疾患と異なり、SBS での Se 吸収量が低いことを考慮しなければならない。そこでわれわれは、欠乏症治療の際には、 $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で投与を開始し、血中 Se 濃度をモニターしながら、最終的に $5 \sim 7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の投与を行っている⁹⁾。

なお、欠乏予防としての Se 投与も、推奨されている維持量を参考に投与されていることが多い。PN では、体重が 40 kg 未満の児では $1 \sim 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が、それ以上では $40 \sim 60 \mu\text{g}/\text{日}$ の投与が推奨されている¹²⁾。EN では先に述べた食事摂取基準などが参考にされている。SBS における Se 投与でも、PN の場合は、推奨量を参考に投与することが望ましい。一方、EN の場合は吸収量が少ないことを考慮し、われわれは通常 $3 \sim 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 前後の投与を行っている。